

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ****ENDOXAN
ЕНДОКСАН****2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**ENDOXAN обвита таблетка

Една обвита таблетка ENDOXAN съдържа:
лекарствено вещество - 50 mg циклофосфамид (*cyclophosphamide*) (като 53.5 mg циклофосфамид монохидрат (*cyclophosphamide monohydrate*)).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка за перорално приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Циклофосфамид се прилага в схема на комбинирана химиотерапия или като монотерапия при:

Левкемии:

Остри или хронични лимфоцитни и миелоцитни левкемии.

Малигнени лимфоми:

- Болест на Хочкин, не-Хочкинови лимфоми, плазмоцитом

Метастазирани и неметастазирани злокачествени солидни тумори:

- Рак на яйчниците
- Тестикуларни тумори
- Рак на млечната жлеза
- Дребноклетъчен рак на белите дробове
- Невробластом
- Сарком на Юинг
- Рабдомиосарком при деца
- Остеосарком

Прогресивни "автоимунни заболявания"

напр. ревматоиден артрит, псориазисна артропатия, системен еритематоден лупус, склеродермия, системни васкулити (напр. с нефрозен синдром), определени форми на гломерулонефрит (напр. с нефрозен синдром), миастения гравис, автоимунна хемолитична анемия, студовоаглутинационни болести, Wegener's грануломатоза.

Имуносупресивна терапия при органна трансплантация

Състояния преди аlogenна костномозъчна трансплантация

- Тежки апластични анемии
- Остра лимфоцитна и миелоцитна левкоза
- Хронична миелоцитна левкоза

4.2 Дозировка и начин на приложение**Дозировка**

Ендоксан трябва да се прилага само от опитен лекар онколог. Дадените препоръчани дози са главно за лечение с циклофосфамид като монотерапия. В комбинация с други цитостатици с подобна токсичност е необходимо редуция на дозата или удължаване на почивката между курсовете лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-1254</u> / <u>13.12.04</u>
Одобрено: <u>3/24.07.07</u>



Дозировката трябва да се определя индивидуално за всеки пациент. Ако липсва предписание се препоръчват следните дозировки:

За продължително лечение 1–4 таблетки (50-200mg) дневно, при необходимост може да се приемат повече таблетки.

Препоръчва се Ендоксан обвити таблетки да се приемат сутрин. Заедно с приема или непосредствено след него се препоръчва прием на адекватно количество течности.

Продължителност на лечението

Терапевтичният цикъл на лечение може да бъде повтарян всеки 3-4 седмици. Продължителността на лечение и интервалите на почивка зависят от терапевтичните показания, използваната схема на комбинирана химиотерапия, общото здравословно състояние на пациента, лабораторните показатели и възстановяването на броя на кръвните клетки.

Специални препоръки за дозиране:

Препоръки за намаляване на дозата при пациенти с миелосупресия:

Брой левкоцити [μl]	Брой тромбоцити [μl]	Доза
>4000	>100 000	100% от предвидената доза
4000 - 2500	100 000 – 50 000	50% от предвидената доза
<2500	<50 000	Нагаждане до нормализиране на стойностите или индивидуално решение

Може да се наложи коригиране на дозата при комбинирана терапия с други миелосупресивни лекарства. Препоръчва се коригиране на дозата на цитостатичния продукт до най-ниското възможно ниво. За дозата на цитотоксичните лекарства при комбинирано приложение, моля да се придържате към таблицата регулиране на дозата спрямо броя на кръвните клетки при започване на лечението.

Препоръки за дозиране при пациенти с чернодробна недостатъчност

Тежки случаи на чернодробна недостатъчност изискват намаляване на дозата. Препоръчва се намаляване на дозата на 25% при пациенти със серумно ниво на билирубина от 3,1 до 5mg/100 ml.

Препоръки за дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност

Препоръчва се намаляване на дозата на 50% при пациенти със степен на гломерулна филтрация под 10ml/минута. Циклофосфамид е диализируем.

Деца и юноши

Базирайки се на установената схема на терапия препоръчаните дози за възрастни може да се прилагат и при деца и юноши.

Възрастни пациенти или пациенти в общо отслабено състояние

По принцип определянето на подходяща доза при възрастни пациенти трябва да става с особено внимание, като се има предвид високата честота на намалена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция, както и съпътстващи заболявания или друга лекарствена терапия при тези пациенти.

4.3 Противопоказания

Ендоксан не трябва да се прилага при пациенти с:

- ◆ активни инфекции.
- ◆ тежко увредена костно-мозъчна функция (особено при пациенти, които са били претретирани с цитостатични лекарствени продукти или лечателна терапия).
- ◆ възпаление на пикочния мехур (цистит) и обструкции в изтичане на урината.



- ◆ известна свръхчувствителност към циклофосфамид или някое от помощните вещества на лекарствения продукт.

За употреба по време на бременност и кърмене вижте точка 4.6

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нарушения на кръвта и лимфната система / Изследвания

Тежка миелосупресия трябва да се очаква, особено при пациенти при които е била проведена химиотерапия и/или лъчетерапия или при пациенти с нарушена бъбречна функция. Следователно при всички пациенти по време на лечението трябва да се провежда строг хематологичен мониторинг с постоянно проследяване броя на кръвните клетки. Броят на белите кръвни клетки (WBC), броя на тромбоцитите (Pt) и стойностите на хемоглобина (Hb) трябва да бъдат проследявани преди всяко приложение и през определени интервали, при необходимост всеки ден. По време на лечението трябва да се осъществява постоянен контрол на броя на левкоцитите: в начало на терапията през интервали от 5–7 дни, при намаляване на левкоцитите $<3000/\text{mm}^3$ през интервали от 2 дни (виж т.4.2.). Ако не е крайно необходимо Ендоксан не трябва да бъде прилаган на пациенти с брой на белите кръвни клетки под $2.500/\mu\text{l}$ и/или брой тромбоцитите под $50\,000/\mu\text{l}$.

Антибиотици и/или антимикотици трябва да бъдат прилагани профилактично в случай на неутропенична треска и/или левкопения.

Седиментът на урината трябва да се изследва периодично за еритроцити.

Нарушения на имунната система

Пациенти с отслабена имунна система (напр. тези със захарен диабет, хроничен хепатит или бъбречни увреждания) изискват внимателно наблюдение.

Както всички други цитостатици, Ендоксан трябва да се прилага предпазливо при пациенти в общо отслабено състояние или призмного възрастни пациенти, както и при болни, провели предхождаща лъчетерапия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Преди започване на терапията трябва да се изключат или отстранят обструкции на пикочните пътища, цистит, инфекции. Подходящо лечение с Уромитексан (INN: mesna) или значителна хидратация могат съществено да намалят честотата и тежестта на токсичността на пикочния мехур. Важно е да се осигури редовно изпразване на пикочния мехур на пациента.

Ако по време на лечението с Ендоксан се появи цистит, свързан с микро- или макрохематурия, терапията с него трябва да бъде спряна до нормализиране състоянието на пациента.

Пациентите, които страдат от бъбречна недостатъчност трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечение с Ендоксан (виж също специалните препоръчителни дози).

Сърдечни нарушения / Изследвания

Има данни, че кардиотоксичният ефект на Ендоксан може да се повиши при пациенти, на които е проведена лъчетерапия на сърдечната област и/или съпътстващо лечение с антрациклин или пентостатин. В този случай при пациентите, предразположени към сърдечни заболявания, е необходимо редовно проследяване стойностите на електролитите и повишено внимание.

Стомашно-чревни нарушения

Трябва да се прилагат своевременно антиеметици за намаляване на честотата и тежестта на гаденето и повръщането. Алкохолът може да засили предизвиканото от Ендоксан гадене и повръщане; затова пациентите, лекувани с Ендоксан, трябва да се въздържат от употреба на алкохол.



За намаляване на стоматитите трябва да се съблюдава стриктна хигиена на устната кухина.

Хепато-билиарни нарушения

Употребата при пациенти, които страдат от чернодробни нарушения, трябва да става само след внимателна преценка при всеки индивидуален случай. Препоръчва се стриктно проследяване на тези пациенти. Непосредственото наблюдение при тези пациенти е препоръчително (виж също препоръчителните дози). Злоупотребата с алкохол може да увеличи риска от развитието на чернодробна дисфункция.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата / Вродени, фамилни и генетични нарушения

Ендоксан има потенциален мутагенен и генотоксичен ефект. Лечението с него може да доведе до генотипни аномалии и при двата пола. Затова по време на лечение с Ендоксан и до шест месеца след края на терапията жените не трябва да забременяват и мъжете да имат деца. През този период сексуално активните мъже и жени трябва да използват ефективни методи за контрацепция.

Лечението при мъжете може да увеличи риска от необратим стерилитет и те трябва да бъдат информирани за възможността за съхраняване на сперма преди започване на лечението.

Изследвания

Нивото на кръвната захар трябва редовно да бъде проследявано при пациенти с диабет с цел своевременно коригиране на антидиабетната терапия (виж също взаимодействие).

За допълнителни данни виж 4.5, 4.6 и 4.7

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- ◆ Понижаващият кръвната захар ефект на сулфанилурейните продукти може да бъде усилен, както и миелосупресивното действие при едновременно приложение на алопуринол или хидрохлоротиазид.
- ◆ При предшестващо или едновременно лечение с фенобарбитал, фенитоин, бензодиазепини или хлоралхидрат съществува възможност за индукция на микрозомалните чернодробни ензими.
- ◆ Антибиотиците от групата на флуорхинолоните (напр. ципрофлоксацин) приемани преди лечението с Ендоксан (особено при условия на предшестваща костномозъчна трансплантация) може да понижат ефективността на Ендоксан и да доведат до влошаване на основното заболяване.
- ◆ Тъй като Ендоксан има имunosупресивен ефект, от пациента може да се очаква нарушен отговор към всякакви ваксини. Едновременното имунизирание с живи ваксини може да предизвика инфекция.
- ◆ При едновременно лечение с деполяризиращи миорелаксанти (напр. сукцинилхолин халогенид), може да се получи продължително апное, вследствие намалена псевдохолинестеразна концентрация.
- ◆ Едновременното приложение на хлорамфеникол удължава времето на полуживот на Ендоксан и забавя метаболизирането му.
- ◆ Лечението с антрациклини и пентостатин може да зисили потенциалната кардиотоксичност на циклофосфамид. Засилване на кардиотоксичния ефект може да настъпи и след проведена лъчетерапия на сърдечната област.
- ◆ Едновременно приложение на индометацин трябва да се провежда много внимателно, тъй като е наблюдаван един случай с остра водна интоксикация.



- ◆ Тъй като грейпфрутът съдържа вещество, което намалява активността на Ендоксан, а от там и неговата ефективност, по време на лечението пациентът не трябва да яде този плод или да пие сок от него.
- ◆ При животни с тумори е наблюдавано понижаване на антитуморната активност при прием на етанол (алкохол) по време на перорална ниско дозова терапия с Ендоксан.
- ◆ В отделни съобщения се споменава за увеличаване на риска от белодробна токсичност (пневмонит, алвеоларна фиброза) при пациенти подложени на цитотоксична химиотерапия, включваща Ендоксан и G-CSF или GM-CSF.
- ◆ Възможно взаимодействие с азатиоприн, водещо до чернодробна некроза е наблюдавано при трима пациенти след приложението на Ендоксан, предшествано от азатиоприн.
- ◆ Противогъбични продукти, производни на азолите (флуконазол, итраконазол), са известни като инхибитори на циклофосфамид - метаболизиращият цитохром P₄₅₀ ензим. Има съобщения за повишена експозиция на токсичните метаболити на Ендоксан сред пациентите, приемащи итраконазол.
- ◆ При пациентите, получаващи висока доза Ендоксан след по-малко от 24 часа след лечение с висока доза бусулфан може да се наблюдава забавен клирънс и удължено време на полуелиминиране. Това може да доведе до увеличаване на случаите на венозна оклузия и мукозит.
- ◆ Установено е понижаване на серумните концентрации на циклоспорина при пациенти, получаващи едновременно Ендоксан и циклоспорин в сравнение с тези, получаващи само циклоспорин. Взаимодействието може да доведе до увеличаване случаите на реакцията трансплантат срещу реципиент (*graft versus host disease*).
- ◆ Приложението на високи дози Ендоксан и цитарабин в един ден, което означава за много кратък интервал от време, води до засилване на кардиотоксичния ефект, като се има предвид индивидуалната токсичност на всеки един от двата продукта.
- ◆ Има съобщения за намалена AUCs на циклофосфамид в резултат на фармакокинетичните взаимодействия между ондансетрон и (високи дози) Ендоксан.
- ◆ Наблюдавано е значително понижаване на биоактивността на циклофосфамид при приложение на тиотепа един час преди употребата на Ендоксан при високодозна химиотерапия. Разделянето и правилното приложение на тези два продукта е от съществено значение.

4.6 Бременност и кърмене

Експерименталните проучвания при животни показват, че лечението с Ендоксан може да има генотоксичен ефект и може да окаже неблагоприятно влияние върху развитието на фетуса при приложение на бременни жени. При витални индикации през първите три месеца на бременността е необходимо провеждането на медицинска консултация относно необходимостта от прекъсване на бременността. След третия месец на бременността, ако терапията не може да се отложи и пациентката не желае прекъсване на бременността, химиотерапия с Ендоксан може да се започне след информиране на пациентката за малкия, но възможен риск от тератогенни ефекти.

По време на лечението с Ендоксан жените не трябва да кърмят, тъй като той преминава в майчиното мляко. Трябва да се има предвид, че Ендоксан преминава през плацентата и може да окаже влияние върху развитието на фетуса.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Поради възможност от нежелани лекарствени реакции след приложение на циклофосфамид, напр. гадене, повръщане, които могат да доведат до



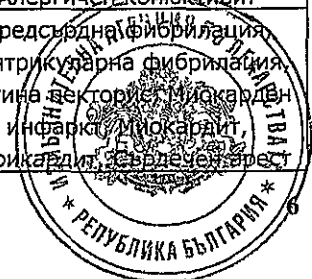
циркулаторна недостатъчност, лекарят трябва да прецени индивидуално възможностите на пациента за участие в уличното движение или за работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При пациентите, при които се провежда лечение само с Ендоксан миелосупресията и уротоксичността са дозолIMITИРАЩА ТОКСИЧНОСТ. Своевременното приложение на Уромитексан (INN: mesna) и засилената хидратация могат да намалят значително честотата и тежестта на токсичността по отношение на пикочния мехур.

Лечението с Ендоксан може да предизвика появата на следните нежелани лекарствени реакции:

Основен SOC	Много чести > 1/ 10	Чести >1/ 100 – < 1/10	Нечести >1/ 1000 – < 1/ 100	Редки >1/10 000 – <1/1000	Много редки >1/10 000, вкл. единични съобщения
Инфекции и инфестации		Инфекции	Пневмония Сепсис		Септичен шок
Неоплазми – доброкачествени и злокачествени (вкл. кисти и полипи)				Вторични тумори, Рак на пикочния мехур, Миелодиспластични промени, Рак на пикочната система, Остри левкози	Тумор лизис синдром
Нарушения на кръвта и лимфна система	Миелосупресия, Левкопения, Неутропения	Неутропична треска	Тромбоцитопения Анемия		Хемолитично уремичен синдром Десиминирана интраваскуларна коагулация
Нарушения на имунната система	Имуносупресия		Анафилактична реакция, Реакция на свръхчувствителност		Анафилактичен шок
Нарушения на ендокринната система			Нарушения в овулацията, Намаляване нивото на женски полови хормони	Необратими овулационни смущения	SIADH (Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон)
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия	Дехидратация	Задръжка на вода Хипонатриемия
Психични нарушения					Объркване
Нарушения на нервната система				Световъртеж	Конвулсии, Парестезия, Вкусови разстройства, Чернодробна енцефалопатия
Нарушения на очите				Замъглено зрение	Визуални разстройства, Конюктивит и очен оток, Алергичен конюктивит
Сърдечни нарушения			Кардиомиопатия, Сърдечна недостатъчност, тахикардия	Аритмия, Вентрикуларна аритмия, Суправентрикуларна аритмия	Предсърдна фибрилация, Вентрикуларна фибрилация, Ангина декорист, Миокарден инфаркт, Миокардит, Перикардит, Сърдечен арест



Съдови нарушения				Кръвоизлив	Тромбоемболии, Промяна в кръвното налягане
Респираторни нарушения					Бронхоспазъм, Затруднено дишане, кашлица, Интерстициална пневмония, Пневмонит, Хронична интерстициална белодробна фиброза, Токсичен белодробен оток, Плеврален излив, Дихателна недостатъчност, Остър дихателен дистрес синдром (ARDS), Неспецифични белодробни смущения, Хипоксия, Повишено белодробно налягане
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, Повръщане			Диария, Стоматит, Запек, Коремна болка	Асцит, Разязвяване, Хеморагичен колит, Остър панкреатит
Хепато-билиарни нарушения				Смущения в чернодробната функция, Хепатит	Вено-оклузивно чернодробно заболяване, Хепатомегалия, Жълтеница, Активиране на вирусен хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция		Оплешивяване	Обрив, Дерматит, Възпаления на кожата	Сундром на Stevens Johnson, Епидермална некролиза, Силни кожни реакции, Обезцветяване на дланта, ноктите на ръцете и долната част на ходилото, Възпаления, причиняващи сърбеж, Еритема разпространена на голямо поле
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан					Рабдомиолиза, Крампи
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Цистит, Микрохематурия	Хеморагичен цистит, Макрохематурия			Субуретрален кръвоизлив, Оток на стената на пикочния мехур, Интерстициални възпаления, Фиброза и склероза на пикочния мехур, Бъбречна недостатъчност, Бъбречни нарушения
Нарушения на възпроизводителната система и гърдите			Увреждане на сперматогенезата, Смущения в овулацията, Аменорея	Персистиращи: Олигоспермия, Азоспермия, Аменорея	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Треска	Студ, Астеничен синдром, Умора, Слабост, безпокойство, Мукозит		Болка в гръдния кош	Главоболие, Болка, Мулти-органна недостатъчност



Изследвания			ЕКГ-промени, Намаление на LVEF, Увеличение на LDH, Увеличение на С- реактивния протеин	Увеличение на чернодробните ензими, Увеличение на: SGOT, SGPT, gamma-GT, ALP, Билирубин	Напълняване, Понижаване на кръвното налягане, Увеличение стойностите на креатинина
Наранявания, отравяния и усложнения в резултат на интервенции					Невъзратим радиационен дерматит

Инфекции и инфестации / Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение / Изследвания

Обикновено тежката костномозъчна депресия води до неутропенична треска и вторични инфекции, напр. пневмония, прогресиращи до сепсис (живото-застрашаващи инфекции), които много рядко може да имат фатален изход. Увеличените стойности на С-реактивния протеин, треската и др. може да са индикатор за наличие на инфекции.

Неоплазми - доброкачествени и злокачествени (вкл. кисти и полипи)

Както при всяко цитостатично лечение, терапията с циклофосфамид е свързана с риск от развитие на вторични тумори, като късно усложнение. Увеличава се рискът от развитие на рак на пикочните пътища, както и от развитие на миелодиспластични промени, част от които прогресират до остри левкози. Проучвания с животни показват, че рискът от развитие на рак на пикочния мехур може да бъде значително намален чрез съответно приложение на Уромитексан (INN: mesna).

Много рядко е докладвано за тумор-лизис синдром като бърз отговор при хемосензитивните тумори.

Нарушения на кръвта и лимфна система /съдови нарушения/ нарушения на имунната система

Много често в зависимост от дозата могат да се проявят различни степени на миелосупресия с левкопения, неутропения, тромбоцитопения, свързана с повишен риск от кървене и анемия. Обикновено левкоцитите и тромбоцитите достигат най-ниски стойности през първата и втората седмица от началото на лечението. Костния мозък се възстановява относително бързо и кръвната картина обикновено се нормализира след около 20 дни. Обикновено след няколко курса лечение анемия не се развива. По-тежки случаи на миелосупресия трябва да се очакват при пациенти, претретирани с химио- и/или лъчетерапия и при пациенти с бъбречни увреждания.

Имуносупресивните свойства, които се използват при специфични терапевтични индикации (виж. точка 4.1) може да доведат до свързани с имуносупресията усложнения, като напр. инфекции (включително подновяване или влошаване на съществуващи инфекции).

Съществува вероятност за възникване на някои много редки усложнения, като тромбоемболия и периферна исхемия, дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК) или хемолитично-уремичен синдром (ХУС), които могат да бъдат предизвикани от основното заболяване, но и от химиотерапията с Ендоксан.

Хепато-билиарни нарушения / Изследвания

Рядко се съобщава за нарушена чернодробна функция, която се манифестира с покачване стойностите на съответните лабораторни показатели (SGOT, SGPT,



gamma-GT, алкална фосфатаза и билирубин). Много рядко е докладвано за увеличение на билирубина в случаи на холестаза при жълтеница.

Много рядко увеличението на стойностите на кръвната лактат дехидрогеназа (LDH) може да е в резултат от нарушена чернодробна функция, причинена от химиотерапията, включваща Ендоксан. Може също така и да е в резултат на разпад на клетки при малигнени тумори. По тази причина не може еднозначно да бъде свързана с терапията с Ендоксан.

При 15-20% от пациентите, получаващи високи дози Ендоксан в комбинация с бусулфан или при облъчване на цялото тяло при алогенна костно-мозъчна трансплантация възникват проблеми, свързани с венозна оклузия. Противно на това, при пациенти с апластична анемия, които получават високи дози Ендоксан като монотерапия, много рядко възникват проблеми, свързани с венозна оклузия. Синдромът обикновено се развива 1-3 седмици след трансплантацията и се характеризира с внезапно повишаване на телото, хепатомегалия, асцит и хипербилирубинемия. Възможно е да се развие и чернодробна енцефалопатия.

Известни рискови фактори, способстващи за възникването на проблеми, свързани с венозна оклузия, са съществуващи в анамнезата нарушения на чернодробната функция, едновременно провежданото с високодозираната химиотерапия лечение с хепатотоксични лекарства и особено използването на алкилиращия агент бусулфан, като елемент от кондициониращата терапия.

Много рядко е било докладвано за активиране на съществуващ вирусен хепатит.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища / Изследвания

Пикочен мехур

Циклофосфамид и неговите метаболити след отделянето им в урината, предизвикват промени в пикочните пътища и особено в пикочния мехур. Хеморагичен цистит, микрохематурия и макрохематурия са най-често срещаните дозозависими усложнения на лечението с Ендоксан и причини за прекъсването му. Циститът първоначално е стерилен, но може да се развие вторична бактериална инфекция. Има единични съобщения за хеморагичен цистит с фатален изход. Наблюдавани са също оток на стената на пикочния мехур, сублигавични кръвоизливи, интерстициални възпаления с фиброза, както и евентуална склероза на стената на пикочния мехур.

Бъбреци

Бъбречните увреждания са много рядка нежелана реакция. Остра и хронична бъбречна недостатъчност, токсичната нефропатия, тубуларни нарушения може да възникнат най-вече при пациенти с анамнеза за намалена бъбречна функция. В много редки случаи те прогресират до бъбречна недостатъчност. Всички тези нежелани лекарствени реакции включват увеличение стойностите на креатинина или BUN, особено след високи дози на Ендоксан.

Стомашно-чревни нарушения

Нежелани лекарствени реакции, свързани със стомашно-чревния тракт, като гадене и повръщане, са дозозависими. Средни до тежки техни прояви се срещат при 50% от пациентите. Рядко се срещат анорексия, диария, констипация и възпалителни увреждания на мукозата (мукозит), проявяващи се от стоматит до улцерации. Има единични съобщения за хеморагичен колит.

Има единични случаи на дехидратация в следствие на повръщане и диария.

В много редки случаи може да възникне остър панкреатит.

В редки случаи е била докладвана коремна болка, свързана със стомашно-чревни нарушения.

Нарушения на нервната система



Рядко са наблюдавани епизоди на световъртеж. Невротоксични нарушения като парастезия, периферна невропатия, полиненевропатия, невропатична болка или нарушения на вкуса, конвулсии са съобщавани много рядко.

Нарушения на очите

Временно замъгление на зрението е наблюдавано рядко и много рядко зрителни нарушения.

Сърдечни нарушения

Индуцираната от Ендоксан кардиотоксичност има широк обхват, като се изразява от малки промени в кръвното налягане, ЕКГ-промени и аритмии до вторична кардиомиопатия с намаление на LVEF и сърдечна недостатъчност, която много рядко може да доведе до фатален край.

Клиничните симптоми на кардиотоксичността на Ендоксан могат да се проявят като гръдна болка и ангина пекторис.

Рядко са наблюдавани вентрикуларни и субвентрикуларни аритмии. При лечение с Ендоксан много рядко може да възникне предсърдна и вентрикуларна фибрилация и сърдечен арест.

В много редки случаи са възможни миокардити, перикардити и инфаркт на миокарда. Кардиотоксичността се повишава особено след приложение на високи дози на Ендоксан (120-240mg/kg телесно тегло) и/или в комбинация с други кардиотоксични лекарства като антрациклин и пентостатин. Кардиотоксичният ефект може да се повиши също и след проведена лъчетерапия в областта на сърцето.

Нарушения на имунната система / съдови нарушения (реакции на свръхчувствителност)

Може да възникнат реакции на свръхчувствителност, придружени с обрив, втрисане, висока температура, тахикардия, бронхоспазм, диспнея, оток, топли вълни и понижаване на кръвното налягане. Много рядко са описани симптоми като конюнктивити и оток около очите свързани с реакциите на свръхчувствителност.

В много редки случаи анафилактичните реакции може да прогресират до анафилактичен шок.

Относно имunosупресивните ефекти на Ендоксан вижте нарушения на кръвта и лимфната система.

Нарушения на ендокринната система/ Нарушения на метаболизма и храненето

В много редки случаи е наблюдаван SIADH синдром (синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон, синдром на Schwarz-Bartter) с хипонатриемия и задръжка на вода и свързаните симптоми (объркване, крампи). Нарушения на овулацията не се описват често (виж "нарушения на възпроизводителната система").

Анорексията е нечесто срещана, дехидратацията рядко, задръжката на вода и хипонатриемията се срещат много рядко.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

В много редки случаи лечението с Ендоксан може да предизвика мускулна слабост и също може да е фактор за развитие на рабдомиолиза.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Алоpeciaята е много честа нежелана реакция и може да прогресира до плешивост. По-принцип тя е обратима след спиране на лечението с Ендоксан.

В много редки случаи са получавани съобщения за промяна на пигментацията на кожата на дланите, ноктите и стъпалата. Рядко може да възникне дерматит, изразен като възпаление на кожата и лигавицата. В изключително редки случаи



са наблюдавани тежки нежелани реакции като Steven-Johnson Syndrome, токсична епидермална некролиза и palmar-plantar еритродиастезия синдром. След лъчетерапия и последващо лечение с Ендоксан са наблюдавани много рядко възпаления на кожата, придружени със сърбеж и еритема на облъчвания участък (обратим радиационен дерматит).

Респираторни нарушения

Обикновено симптомите на респираторните нарушения се изразяват в хипоксия, бронхоспазм, задух или кашлица.

В единични случаи може да се развие пневмонит или интерстициална пневмония, прогресираща в хронична интерстициална белодробна фиброза. Напредналата белодробната фиброза в частност, може да бъде необратима и да има фатален изход. Понякога, макар и много рядко като усложнение на белодробна фиброза, може да възникне белодробната венозна оклузия.

Описани са много редки случаи на токсичен белодробен оток, белодробна хипертония, белодробен емболизъм и плеврален излив.

В много редки случаи, свързани с терапията с Ендоксан са наблюдавани синдром на респираторен дистрес и дихателна недостатъчност с фатален край.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдите

Благодарение на алкилиращия си механизъм на действие, може да се приеме, че циклофосфамид предизвиква понякога необратимо увреждане на сперматогенезата с резултат азоспермия или персистираща олигоспермия. Рядко се наблюдават нарушения на овулацията, понякога необратими, както и аменорея и ниско ниво на женските полови хормони.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много често при лечение с Ендоксан се наблюдава повишаване на температурата, свързано с неутропения и инфекция или с реакции на свръхчувствителност. В много редки случаи е описано повишаване на температурата с неизвестен произход.

Астенични състояния като умора, слабост, неразположение и други са чести усложнения при пациентите с тумори. Подобно на другите цитостатици, Ендоксан може да засили тези симптоми.

Много рядко може да възникне реакция на мястото на приложение в резултат на екстравазация. Може да се изрази като еритема, възпаление или флебит.

Изключително рядко е съобщавано за възникване на болка, като напр. главоболие или алтралгия.

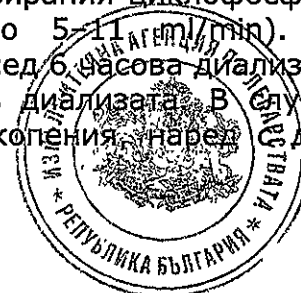
В редки случаи нежеланите реакции може да включват повече от един орган или система (ARDS, сърдечна недостатъчност и септичен шок), което може да доведе до мултиорганна недостатъчност с фатален изход.

В много редки случаи в резултат на нежеланите лекарствени реакции може да настъпи смърт (вижте също другите групи органи и системи).

Напредването на основното малигнено заболяване, обаче може само по себе си да е причана за смърта или да допринесе за настъпване на фатален изход.

4.9 Предозиране

Тъй като не е известен специфичен антидот на циклофосфамид, приложението му изисква винаги повишено внимание. Циклофосфамид може да бъде отстранен с диализа. Следователно е показана бърза хемодиализа за лечение на предозиране (случайно или със суицидна цел) или интоксикация. Клирънсът чрез диализа е 78 ml/min и е измерен от концентрацията на неметаболизиращия циклофосфамид в диализата (нормално бъбречният клирънс е около 5-11 ml/min). Други изследователи съобщават за стойност от 194 ml/min. След 6-часова диализа, 72% от приложената доза циклофосфамид е установена в диализата. В случаи на предозиране се очаква миелосупресия, най-вече левкопения, наред с другите



нежелани лекарствени реакции. Тежестта и продължителността на миелосупресията зависят от степента на предозиране. Необходим е чест контрол на кръвната картина и наблюдение на пациентите. Ако възникне неутропения, трябва да се провежда профилактика срещу инфекции, а самите инфекции трябва да се третират адекватно с антибиотици. Ако се развие тромбоцитопения, трябва да се осигури заместително лечение според нуждите. Съществено е започването на профилактика срещу цистит с Уромитексан (INN;mesna), за да се предотвратят уротоксичните ефекти.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Циклофосфамид е цитостатик от групата на оксазафосфорините и химично се отнася към азотния иприт. Той е неактивен *in vitro* и се активира от микрозомните ензими на черния дроб до 4-хидроксициклофосфамид, който е в равновесие с тавтомера алдофосфамид. Цитотоксичното действие на циклофосфамид се основава на взаимодействието между неговите алкилиращи метаболити и ДНК. Това алкилиране води до прекъсване и свързване на ДНК-веригите и ДНК-белтъчните кръстосани връзки. В клетъчния цикъл, преминаването във фаза G₂ са забавя. Цитотоксичният ефект е неспецифичен за фазата, но е специфичен за клетъчния цикъл.

Кръстосана резистентност, особено към структурно близки цитостатици, като ифосфамид, както и към други алкилиращи агенти, не може да се изключи.

5.2 Фармакокинетични свойства

Циклофосфамид се резорбира почти напълно в гастро-интестиналния тракт. В човешкия организъм, след апликация на една единствена интравенозна инжекция маркиран циклофосфамид се наблюдава рязко спадане на плазмената концентрация на циклофосфамид и неговите метаболити в следващите 24 часа, въпреки че и след 72 часа може да персистират доловими нива.

Той е неактивен *in vitro* и се превърща в активна форма *in vivo*.

Средното време на серумен елиминационен полуживот на циклофосфамид е 7 часа за възрастни и 4 часа за деца.

Циклофосфамид и неговите метаболити се отделят главно през бъбреците.

Кръвните нива след интравенозно и перорално приложение са биоеквивалентни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

В сравнение с другите цитостатици, острата токсичност на циклофосфамид е сравнително ниска. Това е доказано с експерименти на мишки, морски свинчета, зайци и кучета. След еднократна интравенозна инжекция, LD₅₀ при плъхове е около 160 mg/kg, при мишки и морски свинчета 400 mg/kg, при зайци 130 mg/kg и при кучета 40 mg/kg.

Хронична токсичност

Хроничното приложение на токсични дози са довели до чернодробни увреждания, манифестиращи в мастна дегенерация, последвана от некроза. Чревната лигавица не е била засегната. Прагът за хепатотоксичните ефекти при зайци е 100 mg/kg, а при кучета съответно - 10 mg/kg.

В експерименти при животни, циклофосфамид и неговите метаболити са показали мутагенни, карциногенни и тератогенни ефекти.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Калциев карбонат, калциев хидрогенфосфат, кармелоза натрий, желатин, глицерол, лактоза монохидрат, царевично нишесте, магнезиев стеарат, Макрогол



монтангликол восък, полисорбат 20, поливидон, сукроза, колоидален безводен силициев диоксид, талк, титанов диоксид (Е 171).

6.2. Несъвместимости

Разтвори, съдържащи бензилов алкохол, могат да намалят стабилността на циклофосфамид.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под +25°C!

Ендоксан не трябва да се използва след изтичане срока на годност, обозначен на опаковката.

6.5 Данни за опаковката

Ендоксан обвити таблетки

Алуминиево фолио, 20 µm, еднолицево, гланцирано, твърдо, гладко, подходящо за топлинно наслояване с PVC и PVDC-наслоени PVC-листове (9 g покритие/m²) PVC/PVDC изтеглени под високо налягане, прозрачни, 200 µm, PVC, покрит с PVDC 40g/m².

Големина на опаковката

Обвити таблетки x 50, x 200, x 500, x 1000

Болнична опаковка

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Инструкции и препоръки за употреба

Употребата и приготвянето за приложение на Ендоксан трябва да става винаги като се вземат под внимание мерките за безопасност при работа с цитотоксични лекарствени продукти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BAKTER Oncology GmbH
Kantstraße 2, D-33790 Halle
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

21.03.2002 г. (подновяване)

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември, 2007 г.

